

PR-29

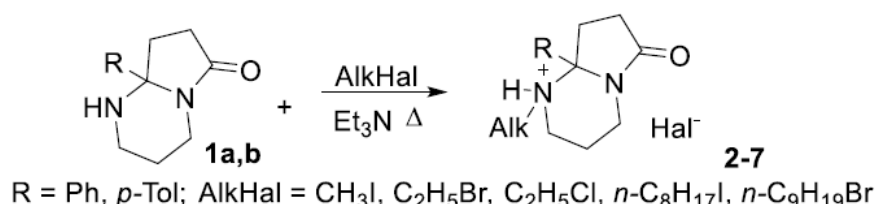
АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ АЛКИЛ-6-ОКСО-8а-АРИЛОКТАГИДРОПИРРОЛО[1,2-а]ПИРИМИДИНИЯ В ОТНОШЕНИИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 (АСЕ2), «ТОЧКИ ВХОДА» КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

В. С. Гринёв^{1,2}, А. Ю. Егорова¹

¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83;

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, 410049, Россия, г. Саратов, просп. Энтузиастов, 13
E-mail: grinev@ibppm.ru

В настоящее время поиск антивирусных препаратов, обладающих активностью в отношении новых штаммов различных не клеточных патогенов, весьма актуален. Нами синтезирован ряд алкилзамещенных солей 6-оксо-8а-ариллоктагидропирроло[1,2-а]пиримидиния **2-7**.



На этапе исследования биологической активности нами предприняты попытки учесть для **2-7** помимо плоской структуры их стерические и конформационные особенности, что возможно при использовании метода молекулярного докинга. В качестве мишени нами был выбран ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) человека, который является рецептором и «точкой входа» в клетку некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19, пандемия которого в настоящее время наблюдается по всему миру (общее число зараженных по состоянию на 25 октября 2020 г. – более 42 млн человек). Ингибиторы АПФ2 могут обладать противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Структурные данные для молекулярного докинга были взяты из комплекса химерного рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 с АПФ2, депонированного в международной базе данных белков PDB под кодом 6VW1. В качестве лигандов были взяты исходные пирролопиримидины **1a,b**, а также их алкильные производные **2-7** в виде катионов, структуры которых были построены на основе данных PCA. В качестве лиганда-сравнения использовали антиретровирусный препарат Маравирок (Maraviroc).

Показано, что лиганды **1-7** имеют хорошее сродство к АПФ2. Введение в структуру более длинноцепочечного алкильного радикала приводит к уменьшению энергии рецептор-лигандного комплекса. Так, N-октилпроизводные **7** приближаются по энергии к лиганду сравнения, а уже N-нонилпроизводные **5** его заметно превосходят и демонстрируют наименьшую из исследованных молекул энергии комплексов.

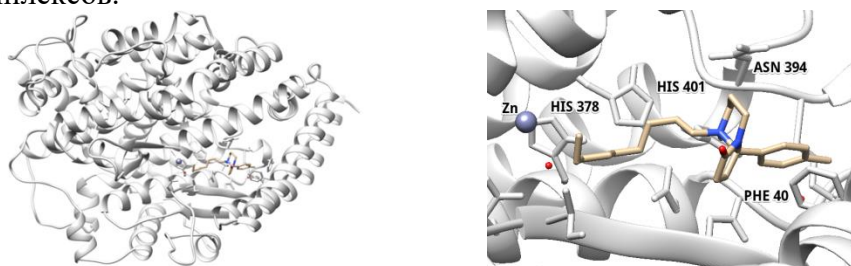


Рисунок 1 – Структуры энергетически наиболее выгодных комплексов с АПФ2:

общий вид комплекса с лигандом **5** (слева), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **5** (справа).